GUIDELINES FOR RADIOPHARMACEUTICAL QUALITY CONTROL IN HOSPITALS

Environmental Health Directorate
Health Protection Branch

Published by Authority of the
Minister of National Health and Welfare
1982

81-EHD-77

COPIES OF THIS PUBLICATION MAY BE OBTAINED FROM:

Information Directorate,
Department of National Health and Welfare,
Brooke Claxton Building,
Ottawa, K1A 0K9

Également disponible en français sous le titre "Directives concernant le contrôle de qualité des produits pharmaceutiques dans les hôpitaux"

ABSTRACT

This document has been prepared in order to assist hospital administrators in ensuring that adequate quality control is performed on radiopharmaceuticals administered to their patients. Three sets of guidelines are presented, the degree of sophistication being dependent on the amount of hospital involvement in the radiopharmaceutical preparation.

The recommendations are intended for hospitals which prepare radiopharmaceuticals for their own use. Hospitals that distribute their products to non-affiliated institutions are controlled under the Food and Drugs Act.

This report has been prepared by Mr. W.J. Welsh of the Radiation Protection Bureau, Environmental Health Directorate, Ottawa, Ontario. The author would like to thank Dr. M.W. Billinghurst, Winnipeg Health Sciences Centre; Mr. B.M. Bowen, Chedoke-McMaster Hospital; Dr. D.M. Lyster, Vancouver General Hospital, and Mr. J.R. Scott, Edmonton Radiopharmaceutical Centre, for their many helpful comments which have been included in this publication.

TABLE OF CONTENTS

	Page
INTRODUCTION.....	1
PREPARATION OF INDIVIDUAL PATIENT DOSES FROM A COMMERCIALLY PROCURED RADIOPHARMACEUTICAL.....	1
TECHNETIUM 99m RADIOPHARMACEUTICALS PREPARED FROM COMMERCIALLY PROCURED KITS AND GENERATORS	2
SYNTHESIS OF RADIOPHARMACEUTICALS FROM BASIC RAW MATERIALS.....	3

INTRODUCTION

Hospital activities involving radiopharmaceuticals include the dispensing of individual patient doses from a commercially supplied radiopharmaceutical in a multidose container, formulation of technetium (Tc) 99m labelled radiopharmaceuticals using commercially available kits and generators, and synthesis of radiopharmaceuticals from basic raw materials. The present trend in the latter category is for some hospitals to prepare their own kits which are subsequently tagged with Tc 99m, usually eluted from a commercially procured Tc 99m generator. In addition, several hospitals make their own Tc 99m generators by loading molybdenum (Mo) 99 on to a reusable alumina column. The quality control which should be exercised by the hospital to ensure the safety and efficacy of an administered drug is dependent upon the amount of hospital involvement in its preparation. The purpose of this document is to recommend minimum quality control requirements for each of the activities described above.

Hospital operations do not generally fall within the scope of the Food and Drugs Act and Regulations. However, many of the hospital procedures involved in the production of radiopharmaceuticals and kits are very similar to those conducted by commercial suppliers. Hence the recommendations which follow are based on the regulatory requirements imposed on licensed manufacturers of radiopharmaceuticals, generators, and kits for the preparation of radiopharmaceuticals.

PREPARATION OF INDIVIDUAL PATIENT DOSES FROM A COMMERCIALLY PROCURED RADIOPHARMACEUTICAL

Commercially distributed final dose form radiopharmaceuticals (e.g., gallium citrate Ga 67) are licensed under the Food and Drugs Act. Hence the manufacturer is responsible for ensuring the acceptability of his products with respect to radionuclidic purity, radiochemical purity, sterility, apyrogenicity, pharmaceutical elegance, etc. Assuming there is no sample dilution, hospital quality control involvement with this type of preparation would be quite minimal. Confirmation of the amount of radioactivity to be administered, by counting in a dose calibrator, and visual inspection for foreign matter would be the only applicable tests. Should dilutions be performed then compatibility of the diluent, continued effectiveness of preservatives, possibility of adsorption, etc. would all have to be explored. Records of dilution volumes, lot numbers, and suppliers of diluents should be maintained.

The nuclear medicine staff involved in this type of work should not require any additional special qualifications or training. Some assistance may be required, however, to assess the compatibility of diluents. Since the work is conducted in a closed system, no special facilities for microbiology controls should be necessary.

TECHNETIUM 99m RADIOPHARMACEUTICALS PREPARED FROM COMMERCIALLY PROCURED KITS AND GENERATORS

The sale of kits for the preparation of radiopharmaceuticals, and radionuclide generators, the usual sources of radioactive material to be mixed with the kit, is subject to the licensing requirements of the Food and Drugs Act. Hence the manufacturer is again responsible for ensuring the general safety and efficacy of his products. However, hospitals must accept some responsibility for the quality of the prepared radioactive drug since their personnel actually formulate the final product. Manufacturers' instructions regarding storage conditions, expiration times, maximum activities and volumes to be added, the use of sodium pertechnetate Tc 99m solutions free of oxidants and bacteriostats, visual inspection of the prepared radiopharmaceutical to ensure absence of foreign matter, as well as precautions to preserve the aseptic nature of the product all have to be carefully followed.

Since variable amounts of radioactivity may be added to a reaction vial and one or more doses withdrawn from it, the amount of radioactivity in a patient dose should be confirmed prior to administration using a properly standardized dose calibrator. Some instruments are geometry dependent with respect to container configuration (vial vs. syringe), volume, and position within the chamber. Dose calibrators should be checked for satisfactory performance on a daily basis, using suitable secondary standards, and a permanent record retained. Primary calibrations should be confirmed, if warranted, by a change in secondary standard performance, for example after instrument repairs.

Experience has demonstrated that the radiochemical purity (i.e., labelling efficiency) of the prepared radiopharmaceutical should also be monitored. The Tc 99m used to make a preparation as well as the preparation procedures themselves can both influence the radiochemical purity and hence product efficacy. Also, subtle changes that may not be evident in initial quality control release testing can occur in a manufacturer's production sequence and may affect long-term product stability. Many radiochemical purity testing procedures which are reasonably rapid and adaptable to a hospital setting are documented in the literature.

Molybdenum 99 contamination of generator eluates should be checked daily to ensure it remains within regulatory requirements. Records should be maintained of kit lot numbers, generator lot numbers, quality control test results, patients, doses dispensed, etc.

While these operations are slightly more complex than the first group, they still take place within closed systems (vial-syringe combinations). Hence no special facilities should be required for microbiology controls. Periodic retrospective sterility tests could be conducted on random batches of products as a continuing check on the adequacy of aseptic technique. Personnel participating in these activities will require some specialized knowledge in order to be able to perform the radiochemical purity tests and interpret the results, and should either be pharmacists or knowledgeable persons working under the supervision of a pharmacist.

SYNTHESIS OF RADIOPHARMACEUTICALS FROM BASIC RAW MATERIALS

In an attempt to save money and utilize staff more effectively, a number of hospitals prepare some of their radiopharmaceuticals using reagent chemicals and other basic raw materials. Most of the effort is directed towards the synthesis of kits for subsequent labelling with Tc 99m, followed by use within their own institutions. Also of interest are those hospitals who make their own Tc 99m generators by loading a reusable alumina column with radiochemical grade Mo 99. All such hospitals at present are not subject to the dictates of the Food and Drugs Act and Regulations because products are not distributed outside the confines of the hospital administration, and distribution within the hospitals is on a prescription basis. However, these hospitals are involved in full-scale drug manufacturing operations and should therefore adhere to the same quality control requirements as licensed manufacturers. The remainder of this document will discuss the type and extent of quality control which should be exercised by hospitals to ensure a reasonable degree of safety and efficacy of their in-house preparations. The recommendations which follow are based on the regulatory controls imposed under the Food and Drugs Act on licensed manufacturers.

Personnel

Personnel involved in the preparation of kits, generators, and radiopharmaceuticals should possess competence in pharmacy, radiopharmacy, radiochemistry, preparation of injectables, microbiology, radiation dosimetry, etc. This expertise is generally attained through completion of a specialized residency in nuclear pharmacy as accredited by the Canadian Hospital Pharmacy Residency Board. For certain specialized disciplines it might be acceptable to retain a consultant rather than be burdened with the expense of a full-time expert. For example, a microbiology consultant could advise on the suitability of the proposed facility and procedures for the preparation of injectable drugs. He should continue to review the aseptic procedures periodically and be called upon as soon as there is any problem, as evidenced by positive sample test results or a change in environmental monitoring results.

Raw Materials Controls

Only ingredients of the highest purity available should be used in the preparation of radiopharmaceuticals. The tests which should be conducted to ensure the acceptability of procured chemicals are dependent on suppliers' certifications. Raw materials obtained from pharmaceutical suppliers (e.g., water for injection, saline, etc.,) may be accepted without testing so long as the supplier certifies that the products satisfy the requirements of a recognized pharmacopeia (e.g., USP or BP). Similarly, if the results of an actual lot analysis are stated on the label, or accompany the shipment, then no further chemical tests should be required, with the exception of unstable chemicals (e.g., $SnCl_2.2H_2O$).

All remaining chemicals should be tested in order to ensure they are what was ordered. Such identity tests may be simple qualitative chemical analyses (spot tests, flame tests, etc.). Alternatively they may be combined with a second requisite acceptance test, namely the purity of the raw material using IR or NMR spectroscopy, elemental analysis, etc. Depending on the raw material, an assay for heavy metals and other specific impurities might be considered appropriate. The third test which should be performed to assess the acceptability of the raw material is a quantitative assay, for example, the amount of stannous ion in a sample of stannous chloride dihydrate. At the risk of having to reject a batch of final product, some raw materials acceptance tests may be deleted if similar tests are performed on the final product. If a hospital does not have the necessary instrumentation to conduct the sophisticated chemical tests required on raw materials,

such tests can probably be done by an outside analytical laboratory on a contract basis. Specifications should be established to ensure all shipments received are of a similar quality.

Containers may be procured sterile and pyrogen free or they can be prepared within the hospital using proper washing apparatus, autoclaves and depyrogenation ovens. Sterility and pyrogen tests should be conducted on each batch of containers and closures unless the supplier certifies that the lot has passed the appropriate tests.

Development Studies

When a hospital makes the decision to manufacture its own kits, development batches should first be prepared to evaluate the capabilities of the facility and personnel. These development batches would, of course, not be used in patients. Rather they would be useful in assessing storage requirements, container compatibility, effects of container preparation, adequacy and reproducibility of lyophilizers and automatic dispensers, etc. In addition, development batches should be exhaustively tested in animals and the biodistribution compared with literature results for the same compound. If the tissue distributions or clearance values are significantly different than published values, there would most likely be similarly altered distribution patterns in humans. As well as causing increased patient radiation dose, clinical efficacy may also be compromised if the preparation were administered to humans.

Assuming the initial animal studies suggest an acceptable product, development batches may be employed to establish specifications for the quality control tests which will be performed to qualify subsequent production batches. Establishment of specifications should be based on the proposed clinical utilization and patient radiation dosimetry, as well as pharmacopeia monographs, if available. The development batches should also be studied with respect to stability (i.e., useful shelf life) of the inactive kit material as well as the radioactive final product. All relevant parameters should be considered.

Should a hospital wish to embark on the manufacture and use of an entirely new radiopharmaceutical which has not been adequately documented in the literature, and which is considered to be in new drug status by the Department of National Health and Welfare, then the initial development studies should be more investigative. It may be necessary to conduct detailed biological distribution studies to determine the pharmacology of the compound and provide radiation dose estimates. Depending on the ingredients of the new compound, detailed toxicity

studies may also be necessary. If the initial non-human studies suggest a reasonably safe, efficacious product, it may then be used with extreme caution and proper medical surveillance in patients. Hospitals wishing to investigate new drugs may wish to consult with the Radiation Protection Bureau of the Department of National Health and Welfare for further guidance.

Manufacturing Controls

The quality of the final product is dependent on the adequacy of the facilities and diligence of the personnel. Facilities should be constructed of contamination resistant, easy to clean materials. There should be adequate air movement, filtered if necessary, to minimize particulates. The opposing radiation protection and microbiology requirements for air movement may necessitate some compromise. Animal housing and testing areas should be well isolated from the production laboratories.

All procedures should be fully described, with easy to follow instructions. The additions of ingredients, the quantities used and all other significant steps in the procedure should be noted in a batch record. The integrity of filters should be confirmed, especially when used for solution sterilization in aseptic fills. The adequacy of the aseptic controls may be verified by periodically performing media fills and by monitoring the work areas using settling plates. A microbiology consultant is indispensible in this aspect of product quality control. Should products be terminally sterilized by autoclaving then autoclave performance should be monitored, for example, with biological indicators. Allowance should be made for samples autoclaved in lead shields.

Quality Control

All relevant parameters should be monitored in the quality control testing of the product. The testing methodology should be fully documented and the test results noted in the batch record. Adequate samples should be taken to permit repeat testing, should it become necessary. For kits, some tests involve the inactive kit formulation as well as the radioactive final product. Tests which should be considered for the non-radioactive kit formulation include:

1. visual appearance;

2. moisture content in lyophilized preparations, unless development studies and lyophilizer performance demonstrate that such a test is unnecessary;

3. sterility and apyrogenicity according to an acceptable pharmacopeia procedure;

4. stannous ion content in kits employing stannous chloride as the reducing agent, especially if such a test was not conducted at the raw materials stage; and

5. net container contents, either weight or volume.

Lyophilized products may be reconstituted with sterile, pyrogen-free saline in order to conduct the sterility and pyrogen tests.

Tests which should be considered for the radioactive product include:

1. radiochemical purity; the methodology should monitor for all relevant impurities, i.e., $^{99m}TcO_4^-$, and reduced hydrolyzed or colloidal Tc 99m, as well as checking for the possible presence of tagged stabilizers (e.g., Tc 99m labelled normal albumin in a sample of Tc 99m labelled macro-aggregated albumin);

2. pH;

3. visual appearance;

4. particle characteristics for colloids and aggregates; and

5. biological distribution in suitable test animals.

If the results of the applicable tests satisfy the specifications established during development studies, the lot may be cleared for patient use. However, the radiochemical purity of each day's preparation should be verified, as recommended for commercially procured kits. Retrospective sterility tests should also be conducted periodically on the daily preparations as a continuing check on the adequacy of the aseptic technique.

The useful shelf life of each kit batch should be compared, through ongoing stability studies, with the data derived during the initial development work. This would monitor for any subtle changes in the manufacturing procedures affecting product quality which might not be discovered at the time of the final product release testing. These stability studies would consider at least the more important quality control parameters.

Quality control tests which should be performed on the first eluate of in-house manufactured Tc 99m generators include:

1. sterility (first elution before use and last elution after generator no longer used clinically);

2. apyrogenicity;

3. visual appearance;

4. pH;

5. radiochemical purity;

6. aluminum; and

7. radionuclidic purity:

   (a) Mo 99 (on a daily basis),

   (b) other gamma emitting impurities,

   (c) beta emitting impurities,

   (d) alpha emitting impurities.

Tests (b), (c) and (d) may be omitted if the supplier certifies that his material complies with Food and Drug Regulatory requirements.

DIRECTIVES CONCERNANT LE CONTRÔLE DE QUALITÉ DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES DANS LES HÔPITAUX

Direction de l'hygiène du milieu
Direction générale de la protection de la santé

Publication autorisée par le
Ministre de la Santé nationale et du Bien-être social
1982

81-DHM-77

ON PEUT OBTENIR DES EXEMPLAIRES
DE CETTE PUBLICATION EN S'ADRESSANT À LA

Direction de l'information
Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social
Immeuble Brooke Claxton
Ottawa K1A 0K9

Also available in English under the title "Guidelines For Radiopharmaceutical Quality Control in Hospitals"

SOMMAIRE

Ce document a été préparé dans le but d'aider les administrateurs d'hôpitaux à mettre en oeuvre un contrôle adéquat de la qualité des produits radiopharmaceutiques administrés aux malades. On présente trois ensembles de directives de complexité croissante en fonction des degrés de participation du personnel hospitalier à la préparation de produits radiopharmaceutiques. Les recommandations visent les hôpitaux qui préparent des produits radiopharmaceutiques pour leurs propres besoins. La Loi des aliments et drogues réglemente les hôpitaux qui distribuent leurs produits à des établissements qui ne leur sont pas affiliés.

Ce rapport a été préparé par monsieur W.J. Welsh du Bureau de la radioprotection, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa, Ontario. L'auteur voudrait remercier le docteur M.W. Billinghurst, du Winnipeg Health Science Centre, monsieur B.M. Bowen, du Chedoke-McMaster Hospital, le docteur D.M. Lyster, du Vancouver General Hospital, et monsieur J.R. Scott, du Edmonton Radiopharmaceutical Centre, pour leurs commentaires nombreux et obligeants qui ont été intégrés dans cette publication.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION.....	1
PRÉPARATION DE DOSES INDIVIDUELLES À PARTIR DE PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES DISPONIBLES DANS LE COMMERCE.....	1
PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES MARQUÉS AU TECHNÉTIUM 99 m PRÉPARÉS À PARTIR DE TROUSSES ET DE GÉNÉRATEURS DISPONIBLES DANS LE COMMERCE.....	2
SYNTHÈSE DE PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À PARTIR DE MATIÈRES PREMIÈRES.....	3

INTRODUCTION

Les activités hospitalières qui font intervenir des produits radiopharmaceutiques sont: la préparation de doses individuelles à partir d'un produit radiopharmaceutique distribué dans le commerce dans un contenant à doses multiples, la préparation de produits radiopharmaceutiques marqués au technétium 99 m ($^{99}Tc^{m}$) à partir de trousses et de générateurs disponibles dans le commerce, et la synthèse de produits radiopharmaceutiques à partir de matières premières. Pour cette dernière catégorie, la tendance actuelle dans certains hôpitaux est de fabriquer leurs propres trousses et de les marquer ensuite au $^{99}Tc^{m}$, élué normalement d'un générateur de $^{99}Tc^{m}$ acheté dans le commerce. De plus, plusieurs hôpitaux fabriquent leurs propres générateurs de $^{99}Tc^{m}$ en chargeant de molybdène 99 (^{99}Mo) des colonnes réutilisables d'alumine. Le contrôle de qualité que devrait exercer un hôpital pour s'assurer de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament à administrer dépend du degré auquel l'hôpital participe à sa préparation. L'objet de ce document est de recommander des exigences minimales de contrôle de qualité pour chacune des activités décrites ci-dessus.

En général, la réglementation du fonctionnement d'un hôpital n'est pas du ressort de la Loi et des Règlements des aliments et drogues. Cependant, bien des modes opératoires intervenant dans la production de trousses et de produits radiopharmaceutiques par les hôpitaux ressemblent à ceux utilisés par les fabricants commerciaux. Par conséquent, les recommandations suivantes sont basées sur les exigences imposées aux fabricants agréés de produits radiopharmaceutiques de générateurs et de trousses servant à la préparation de produits radiopharmaceutiques.

PRÉPARATION DE DOSES INDIVIDUELLES A PARTIR DE PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES DISPONIBLES DANS LE COMMERCE

Les produits radiopharmaceutiques distribués dans le commerce sous une forme prête à l'emploi, par exemple le citrate de gallium 67 (^{67}Ga), sont licenciés en vertu de la Loi des aliments et drogues. Par conséquent, le fabricant a la responsabilité de s'assurer que ses produits sont acceptables quant à leur pureté radioactive ou radiochimique, à leur stérilité, à leur incapacité pyrogène, à leur présentation pharmaceutique, etc. En l'absence de dilution de l'échantillon, la participation de l'hôpital au contrôle de qualité serait très minime dans le cas de ce genre de préparation. Les seuls tests qui s'appliqueraient seraient la

confirmation de la dose radioactive à administrer, par comptage avec un dosimètre, et la recherche visuelle de corps étrangers. S'il y avait des dilutions à effectuer, il faudrait alors vérifier la compatibilité du diluant, le maintien de l'efficacité des agents de conservation, la possibilité d'absorption, etc. On devrait conserver des dossiers des volumes de dilutions, des numéros de lots, et des fournisseurs de diluants.

Le personnel de médecine nucléaire effectuant ce genre de travail ne devrait avoir besoin d'aucune qualification ou formation spéciale supplémentaire. Il pourrait cependant avoir besoin d'aide pour déterminer la compatibilité des diluants. Puisque ce travail s'effectue en milieu clos, aucune installation spéciale servant aux contrôles microbiologiques ne devrait être nécessaire.

PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES MARQUÉS AU TECHNÉTIUM 99 m PRÉPARÉS À PARTIR DE TROUSSES ET DE GÉNÉRATEURS DISPONIBLES DANS LE COMMERCE

La vente de trousses servant à la préparation de produits radiopharmaceutiques et de générateurs de radionucléides, sources usuelles de matériel radioactif à mélanger aux trousses, est soumise aux exigences des licences en vertu de la Loi des aliments et drogues. Par conséquent le fabricant est, là aussi, responsable de l'innocuité et de l'efficacité générale de ses produits. Cependant les hôpitaux doivent accepter une certaine responsabilité eu égard à la qualité du médicament radioactif préparé, puisque c'est leur personnel qui prépare en fait la formule du produit définitif. Les instructions du fabricant concernant les conditions d'entreposage, les dates de péremption, les activités maximales et les volumes à ajouter, l'emploi de solutions de pertechnétate de sodium au $^{99}Tc^{m}$ exemptes d'oxydants et de composés bactériostatiques, l'inspection visuelle du produit radiopharmaceutique préparé pour s'assurer de l'absence de corps étrangers, aussi bien que les précautions visant à conserver l'asepsie du produit doivent toutes être suivies avec soin.

Puisque des quantités variables de radioactivité peuvent avoir été incorporées dans un flacon et qu'une ou plusieurs doses peuvent en avoir été retirées, la quantité de radioactivité présente dans une dose individuelle devrait être confirmée avant son administration à l'aide d'un dosimètre calibré de façon adéquate. La réponse de certains instruments varie en fonction de la géométrie, c'est-à-dire de la forme du contenant (flacon ou seringue), de son volume et de sa position à l'intérieur de la chambre. On devrait vérifier quotidiennement que les

dosimètres donnent une réponse satisfaisante en se servant d'étalons secondaires appropriés, et conserver un dossier permanent de ces vérifications. On devrait procéder à des étalonnages primaires, lorsque l'on constate un changement dans les résultats des étalons secondaires (par exemple, après la réparation d'un instrument).

L'expérience a démontré qu'on devrait aussi surveiller la pureté radiochimique (c'est-à-dire l'efficacité du marquage) des produits radiopharmaceutiques. Le $^{99}Tc^{m}$ servant à la préparation de produits, aussi bien que les modes opératoires eux-mêmes peuvent influer sur la pureté radiochimique et, par conséquent, sur l'efficacité du produit. De plus, dans la production en série d'un fabricant, il peut survenir des modifications subtiles qui peuvent ne pas être évidentes aux essais de contrôle de qualité avant la commercialisation, mais qui altéreront la stabilité à long terme du produit. La documentation décrit bien des modes opératoires pour tester la pureté radiochimique qui sont raisonnablement rapides et adaptables aux installations hospitalières.

On devrait vérifier quotidiennement la contamination par le molybdène-99 des éluats du générateur pour s'assurer qu'elle demeure dans les limites imposées. On devrait conserver les dossiers des numéros de lots des trousses, des numéros de lots des générateurs, des résultats des essais de contrôle de qualité, des patients, des doses administrées, etc.

Bien que ces opérations soient légèrement plus complexes que celles du premier groupe, elles s'effectuent quand même à l'intérieur de milieux clos (ensembles flacon-seringue). Par conséquent, les contrôles microbiologiques ne nécessitent aucun équipement spécial. Des tests périodiques rétrospectifs de stérilité pourraient être effectués sur des lots de produits choisis au hasard, afin de vérifier continuellement la qualité de la technique d'asepsie. Le personnel participant à ces tâches aura besoin de certaines connaissances spécialisées afin de pouvoir effectuer les tests de pureté radiochimique et d'en interpréter les résultats, et devrait être constitué soit de pharmaciens, ou de personnes formées travaillant sous la surveillance d'un pharmacien.

SYNTHÈSE DE PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À PARTIR DE MATIÈRES PREMIÈRES

Pour essayer d'économiser de l'argent et d'utiliser le personnel de façon plus efficace, bon nombre d'hôpitaux préparent certains de leurs produits radiopharmaceutiques en se servant de produits chimiques de qualité réactifs et

d'autres matières premières. La plupart de ces travaux visent à synthétiser des trousses qu'il faut ensuite marquer au $^{99}Tc^{m}$, puis à les utiliser à l'intérieur même de l'établissement. Les hôpitaux qui fabriquent leurs propres générateurs de $^{99}Tc^{m}$ en chargeant une colonne d'alumine réutilisable de ^{99}Mo de qualité radiochimique sont également visés. Actuellement, ces hôpitaux ne sont pas soumis aux exigences de la Loi et des Règlements des aliments et drogues parce qu'ils ne distribuent pas leurs produits à l'extérieur de leurs limites administratives, et que la distribution sur les lieux se fait sur prescription. Cependant, ces hôpitaux effectuent réellement une fabrication de médicaments et devraient par conséquent être soumis aux mêmes exigences de contrôle de qualité que les fabricants licenciés. Le reste de ce document discutera du genre et de l'étendue du contrôle de qualité que les hôpitaux devraient exercer pour s'assurer d'un degré raisonnable d'innocuité et d'efficacité de leur propre production. Les recommandations suivantes sont basées sur les contrôles imposés aux fabricants licenciés en vertu de la Loi et des Règlements des aliments et drogues.

Personnel

Le personnel participant à la préparation de trousses, de générateurs, et de produits radiopharmaceutiques devrait être compétent en pharmacie, en radiopharmacie, en radiochimie, en préparation des injections, en microbiologie, en radiodosimétrie, etc. En général, on acquiert cette expérience en effectuant une résidence complète, spécialisée en pharmacie nucléaire, reconnue par le Conseil canadien de la résidence en pharmacie d'hôpital. Pour certaines disciplines spécialisées, il pourrait être acceptable d'avoir un expert-conseil plutôt que d'assumer les frais d'un expert permanent. Par exemple, un microbiologiste-conseil pourrait donner son avis sur la pertinence de l'équipement et des modes opératoires proposés pour la préparation de médicaments injectables. Il devrait continuer de façon périodique à passer en revue les techniques d'asepsie, et l'on ferait appel à lui aussitôt qu'un problème se présenterait, c'est-à-dire en cas de résultat positif à un test d'échantillon ou de variations des résultats dans la surveillance du milieu.

Contrôles des matières premières

Dans la préparation des produits radiopharmaceutiques, on ne devrait utiliser que les ingrédients les plus purs disponibles. Les tests à effectuer pour s'assurer de l'acceptabilité des produits chimiques dépendent des garanties données par les fournisseurs. On peut utiliser les matières brutes obtenues des fournisseurs de produits pharmaceutiques (par exemple l'eau servant aux injections, les solutions

isotoniques, etc.) sans les tester à la condition que le fournisseur garantisse que le produit satisfait aux exigences d'une pharmacopée reconnue (par exemple USP ou BP). De la même façon, si les résultats de l'analyse d'un lot donné sont spécifiés sur l'étiquette ou accompagnent l'envoi, il n'est pas nécessaire d'effectuer d'autres tests, sauf dans le cas des produits chimiques instables (par exemple $SnCl_2.2H_2O$).

On devrait tester tous les autres produits chimiques pour s'assurer qu'ils sont bien ce qu'on a commandé. Ces tests d'identification peuvent être de simples analyses chimiques qualitatives (analyses à la goutte, tests à la flamme, etc.). On peut aussi y ajouter un deuxième test nécessaire à l'acceptation du produit, à savoir la détermination de la pureté à l'aide des spectroscopies IR ou RMN, de l'analyse élémentaire, etc. Selon le genre de matière brute, on pourrait juger suffisant un essai pour les métaux lourds et d'autres impuretés particulières. Le troisième genre de tests qu'on devrait effectuer pour s'assurer que le produit brut est acceptable est un dosage, par exemple de la quantité d'ions stanneux dans un échantillon de chlorure stanneux dihydrate. On peut éliminer certains tests d'acceptation de la matière première si l'on doit faire des tests semblables sur le produit final et si l'on accepte le risque d'avoir à rejeter un lot de produit final. Si l'hôpital n'a pas l'instrumentation nécessaire pour effectuer les tests chimiques complexes exigés pour le produit brut, ceux-ci pourraient être exécutés à l'extérieur, sous contrat, par un laboratoire d'analyse. On devrait établir des spécifications visant à s'assurer que tous les envois reçus aient la même qualité.

On peut se procurer des contenants stériles et apyrogènes, ou on peut les préparer à l'hôpital en utilisant les laveuses, les autoclaves et les étuves appropriés à la destruction des substances pyrogènes. On devrait effectuer des tests de stérilité et d'absence de substances pyrogènes sur chaque lot de contenants et de couvercles, à moins que le fournisseur ne certifie que ce lot a subi les tests adéquats.

Études de perfectionnement

Lorsqu'un hôpital décide de fabriquer ses propres trousses, le personnel devrait d'abord préparer des lots de perfectionnement, pour évaluer ses capacités et celles de l'établissement. Bien entendu, ces lots de perfectionnement ne seraient pas administrés aux patients. Ils seraient plutôt utilisés pour déterminer les critères d'entreposage, la compatibilité des contenants, les effets de la préparation du contenant, la pertinence et la reproductivité du fonctionnement des appareils à lyophiliser et des distributeurs automatiques, etc. De plus, on devrait

tester à fond les lots de perfectionnement sur l'animal et comparer la distribution dans l'organisme à celle citée dans la documentation pour le composé en question. Si la distribution dans les tissus ou la clairance diffèrent de façon significative des valeurs publiées, il est très probable que le mode de distribution chez l'humain sera modifié de façon semblable. Si ces préparations étaient administrées à l'humain, elles pourraient non seulement accroître la dose de radioactivité reçue par les patients, mais aussi compromettre l'efficacité de la thérapie.

À supposer que les études préliminaires sur les animaux suggèrent que le produit est acceptable, on pourrait employer les lots de perfectionnement pour déterminer les critères des tests de contrôle de qualité qu'on effectuera pour évaluer la qualité des lots de production à suivre. La détermination des spécifications devrait être basée sur l'usage clinique prévu et le dosage des rayonnements absorbés par les patients, de même que sur les pharmacopées disponibles. Pour ces lots de perfectionnement, on devrait aussi étudier la stabilité (c'est-à-dire la durée utile d'entreposage) du matériel inactif des trousses et du produit radioactif final. On devrait envisager tous les paramètres pertinents.

Si un hôpital désirait se lancer dans la fabrication et l'emploi d'un tout nouveau produit radiopharmaceutique sur lequel il n'y a pas de données suffisantes dans la documentation et auquel le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social attribue le statut de nouveau médicament, les études préliminaires de perfectionnement devraient être alors plus poussées. Il peut être nécessaire d'effectuer des études détaillées de la distribution biologique pour déterminer la pharmacologie du composé et fournir des estimés de la dose de rayonnement. Selon les ingrédients du nouveau composé, des études détaillées de la toxicité peuvent aussi être nécessaires. Si les études préliminaires effectuées sur l'animal suggèrent que le médicament est un produit raisonnablement sûr et efficace, il peut être ensuite utilisé chez les patients avec les plus grandes précautions et la surveillance médicale appropriée. Les hôpitaux qui désirent étudier de nouveaux médicaments peuvent consulter le Bureau de la radioprotection du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social pour de plus amples renseignements.

Contrôle de fabrication

La qualité du produit final dépend de la qualité des installations et de la diligence du personnel. Les installations devraient être faites de matériaux résistant à la contamination et faciles à nettoyer. Il devrait y avoir une circulation d'air suffisante et, si nécessaire, filtré pour diminuer les poussières.

Par contre, la protection contre les rayonnements et les exigences microbiologiques concernant la circulation d'air peuvent demander certains compromis. Les endroits où l'on garde et où l'on teste les animaux devraient être bien isolés des laboratoires de production.

On devrait décrire à fond tous les modes opératoires, en utilisant des instructions faciles à suivre. On devrait noter les additions d'ingrédients, les quantités employées, et toutes les autres étapes importantes du mode opératoire dans le dossier du lot. On devrait vérifier l'intégrité des filtres, surtout lorsqu'ils servent à la stérilisation des solutions lors du remplissage aseptique des flacons. On peut vérifier que les contrôles de l'asepsie sont adéquats en faisant périodiquement les remplissages avec un milieu de culture et en surveillant les lieux de travail par sédimentation sur plaques. Il est indispensable d'avoir un microbiologiste-conseil pour cet aspect du contrôle de qualité du produit. Si les produits doivent être stérilisés à l'autoclave, on devrait surveiller le bon fonctionnement de cet appareil (avec des indicateurs biologiques, par exemple). On devrait établir une tolérance pour les échantillons traités à l'autoclave dans des enveloppes de plomb.

Contrôle de qualité

Au cours des tests de contrôle de la qualité du produit, on devrait surveiller tous les paramètres pertinents. On devrait rédiger soigneusement la marche à suivre des tests et enregistrer les résultats obtenus dans le dossier du lot. On devrait prélever les échantillons appropriés pour permettre de répéter les tests si cela s'avérait nécessaire. En ce qui concerne les trousses, certains tests s'appliquent aussi bien aux composantes inactives des trousses qu'au produit final radioactif. Les tests qu'on devrait envisager pour les composantes non radioactives des trousses incluent:

1. l'aspect,
2. la teneur en humidité des préparations lyophilisées (à moins que les études de perfectionnement et le rendement de l'appareil à lyophiliser ne montrent que ce test n'est pas nécessaire),
3. la stérilité et l'absence de substances pyrogènes (selon une technique décrite dans une pharmacopée acceptable),
4. la teneur en ions stanneux des trousses utilisant le chlorure stanneux comme réducteur (surtout si l'on n'a pas effectué ce test sur le produit brut), et

5. le contenu net du contenant (soit en masse, soit en volume).

On peut reconstituer les produits lyophylisés avec une solution isotonique stérile et apyrogène pour effectuer les tests de stérilité et d'absence de substances pyrogènes

Les tests qu'on devrait envisager pour le produit radioactif incluent:

1. la pureté radiochimique: la marche à suivre devrait chercher toutes les impuretés pertinentes, c'est-à-dire le $^{99}Tc^{m}$-O_4, et le $^{99}Tc^{m}$ réduit, hydrolysé ou colloïdal, de même que vérifier la présence possible de stabilisants marqués (par exemple, d'albumine normale marquée au $^{99}Tc^{m}$ dans un échantillon de macroagrégats d'albumine marqués au $^{99}Tc^{m}$),
2. le pH,
3. l'aspect,
4. les caractéristiques des particules des colloïdes et agrégats, et
5. la distribution biologique chez les animaux de laboratoire appropriés.

Si les résultats des tests pertinents satisfont aux exigences fixées pendant les études de perfectionnement, le lot peut être utilisé chez les patients. Cependant, on devrait vérifier la pureté radiochimique de chaque préparation quotidienne, comme c'est recommandé pour les trousses commerciales. On devrait aussi effectuer des tests de stérilité rétrospectifs sur les préparations quotidiennes, afin de vérifier continuellement que la technique d'asepsie est adéquate.

Par des études continues, on devrait comparer la durée utile d'entreposage de chaque lot de trousses aux résultats obtenus pendant le travail préliminaire de perfectionnement. Ceci servirait à surveiller toute modification subtile du procédé de fabrication qui altérerait la stabilité du produit sans que les tests de distribution du produit final n'aient pu nécessairement la déceler. Ces études de stabilité devraient au moins s'appliquer aux paramètres les plus importants du contrôle de qualité.

Les tests de contrôle de qualité qu'on devrait effectuer pour le premier éluat des générateurs maison de $^{99}Tc^{m}$ incluent:

1. la stérilité (du premier éluat avant l'usage et du dernier éluat à la fin de l'usage clinique du générateur),
2. l'absence de pouvoir pyrogène,

3. l'aspect,

4. le pH,

5. la pureté radiochimique,

6. l'aluminium, et

7. la pureté des radionucléides:

   a) ^{99}Mo (chaque jour),

   b) autres impuretés émettant des rayons gamma,

   c) autres impuretés émettant des rayons bêta,

   d) autres impuretés émettant des rayons alpha.

Les tests b), c), et d) peuvent être omis si le fournisseur certifie que son produit satisfait aux exigences des Règlements des aliments et drogues.